

Nucléosides de purines substituées.

Société dite : MERCK & CO., INC. résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 27 avril 1967, à 14 heures, à Paris.

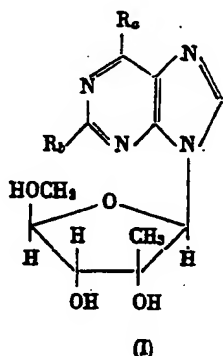
Délivré par arrêté du 4 mars 1968.

(Bulletin Officiel de la Propriété industrielle, n° 15 du 12 avril 1968.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 2 mai 1966, sous le n° 546.531, au nom de M. Edward WALTON.)

La présente invention concerne de nouveaux nucléosides, et, en particulier, de nouveaux nucléosides qui sont utiles en eux-mêmes et sont utiles aussi pour la préparation d'autres nucléosides et nucléotides plus compliqués. Plus précisément, la présente invention a pour objet de nouveaux 2-méthyl-nucléosides de purines substituées en 2,6.

Les nouveaux composés de la présente invention peuvent être représentés par la formule développée suivante :



dans laquelle R_a et R_b peuvent être identiques ou différents et sont choisis parmi l'hydrogène et les groupements hydroxy, alcoyles inférieurs, amino, alcoylamino, dialcoylamino, halogéno, mercapto ou alcoyl inférieur-mercapto.

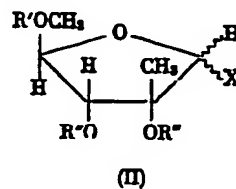
Le but de la présente invention est de fournir de nouveaux 2-méthyl-nucléosides de purines substituées en 2,6 capables de réagir pour former divers composés nucléosides et nucléotides différents. Quand on les utilise comme produits intermédiaires, les composés de la présente invention peuvent servir à la préparation de divers 2'-méthyl-nucléotides par leur réaction avec des composés du phosphore. Ces nucléotides peuvent être utiles dans l'étude du métabolisme des acides nucléiques.

8 210242 7

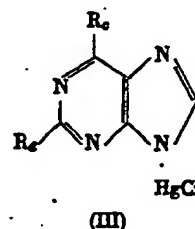
D'autres buts, particularités et avantages de l'invention apparaîtront encore de la description ci-après.

Des exemples typiques des groupements R_a et R_b dans les composés de la présente invention, les composés I, sont l'hydrogène; des radicaux alcoyles comme les radicaux méthyle, éthyle et propyle; des groupements amino; des groupements alcoylamino comme méthylamino, diméthylamino, éthylamino, diéthylamino, propylamino, dipropylamino; des halogènes comme le chlore, le brome; des groupements mercapto et alcoylmercapto, comme méthylmercapto, éthylmercapto et propylmercapto.

Les composés de la présente invention sont préparés en général par un procédé en deux temps. Le premier temps dans ce procédé, opération A, consiste à traiter un halogénure de 2,3,5-tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle de formule :



par une chloromercuripurine substituée en 2,6 de formule :

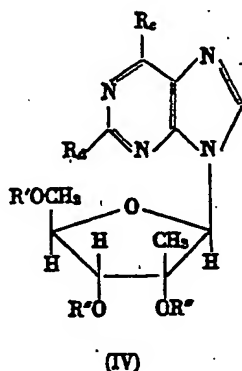


pour former des composés intermédiaires 9-(2,3,5-

[1.521.076]

— 2 —

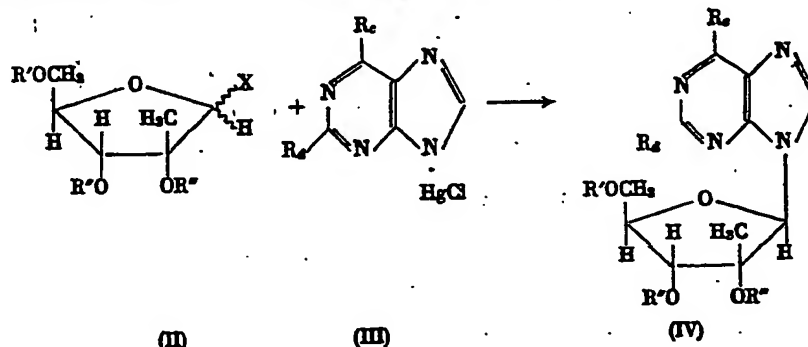
tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)purines substituées en 2,6 de formule :



dans laquelle R_c et R_d sont choisis parmi les halogènes, l'hydrogène, les groupements hydroxy, alcoyles, acylamino et acyl-alcoylamino, et R' , R'' et R''' peuvent être des groupements acyles identiques ou différents et X est un halogène. La réaction doit être conduite dans un intervalle de

température compris entre 25 °C environ et 150 °C environ, et de préférence entre 100 °C et 140 °C pendant un certain laps de temps pour que la réaction soit complète. Ce laps de temps est compris habituellement entre quinze minutes environ et cinq heures environ. Il y a lieu de noter que plus l'intervalle de température de réaction est élevé, plus rapidement la réaction sera complète. Les halogénures de 2,3,5 - tri - O - acyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyles sont des composés nouveaux que l'on peut préparer en acylant la 2 - C - méthyl - D - ribono - γ - lactone pour former une 2,3,5 - tri - O - acyl - 2 - C - méthyl - D - ribono - γ - lactone qui est réduite par un dialcoyl-borane pour produire le 2,3,5 - tri - O - acyl - 2 - C - méthyl - (α,β) - D - ribofuranose qui est ensuite acylé pour former le 1,2,3,5 - tétra - O - acyl - 2 - C - méthyl - (α,β) - D - ribofuranose et transformé en l'halogénure de ribofuranosyle par une réaction de remplacement d'halogénéation dans un solvant approprié.

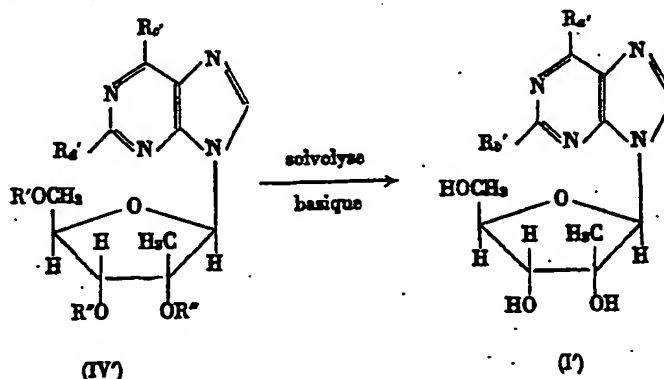
La réaction représentant l'opération A dans la préparation des composés de la présente invention est la suivante :



Les composés de la présente invention de formule I', dans laquelle R_a et R_b peuvent être identiques ou différents et sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupements hydroxy, alcoyles, amino et alcoyl inférieur-amino sont

préparés par une réaction de solvolysé basique des composés intermédiaires, les 9 - (2,3,5 - tri - O - acyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purines substituées en 2,6 (formule IV').

Cette réaction est illustrée comme suit :



où, dans la formule IV', R_c et/ou R_d , représentent de l'hydrogène, des groupements hydroxy, alcoyles,

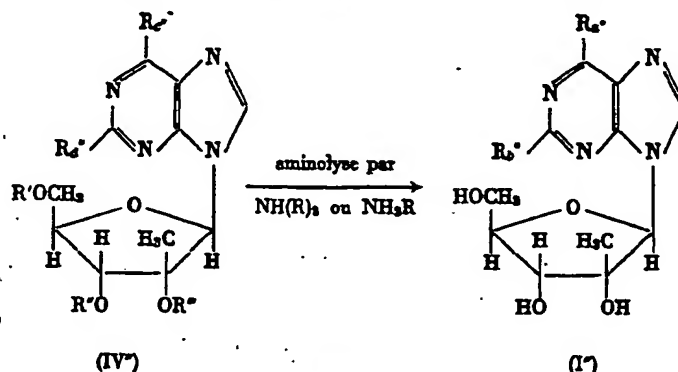
acylamino, acyl-alcoylamino ou des halogènes et, dans la formule I', R_a et R_b , sont identiques ou diffé-

rents et sont choisis parmi l'hydrogène, les groupements alcoyles inférieurs, hydroxy, amino, alcoyl inférieur-amino et les halogènes.

Selon une autre particularité de la présente invention, les composés de formule I'', dans laquelle R_{a-} et/ou R_{b-} sont des groupements alcoylamino ou dialcoylamino, sont préparés par une réaction

d'aminolyse des composés intermédiaires, les 9-(2,3,5-tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-purines substituées en 2,6, dans lesquelles les positions 2,6 de la purine sont substituées l'une ou l'autre ou les deux par un halogène, ces composés intermédiaires étant désignés par IV''.

La réaction est représentée comme suit :

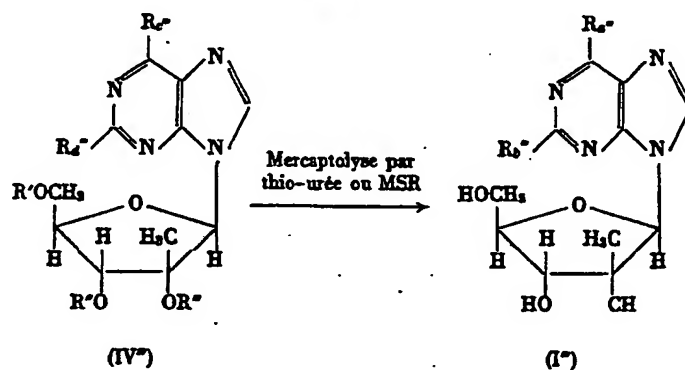


où, dans la formule IV'', R_{a-} et/ou R_{b-} sont chacun un halogène, R dans les réactifs d'aminolyse est un groupement alcoyle inférieur, R_{a-} et R_{b-} dans la formule I'' peuvent être des groupements alcoylamino ou dialcoylamino identiques ou différents.

Selon une autre particularité de la présente invention, les composés de la formule I''', où R_{a-} et/ou R_{b-} sont des groupements mercapto ou alcoyl inférieur-mercapto, sont préparés par une réaction

de mercaptolyse, dans laquelle R dans les réactifs de mercaptolyse est un radical alcoyle inférieur et M est un métal alcalin ou alcalino-terreux, R_{a-} et R_{b-} dans la formule IV''' peuvent être des halogènes identiques ou différents, et R' et R''' peuvent être des groupements acyles identiques ou différents.

La réaction est représentée comme suit :



Quand le réactif de mercaptolyse est la thio-urée, les groupements acyles de blocage ne sont pas enlevés aux portions R', R'' et R''' et le produit intermédiaire résultant doit être soumis à une solvolysé basique pour que l'on obtienne les composés de la présente invention, répondant à la formule I''.

Dans la formule IV''', R_{a-} , R_{b-} , R', R'' et R''' sont les mêmes que R_{a-} , R_{b-} , R', R'' et R''' dans la formule IV'' ci-dessus, et R_{a-} et R_{b-} dans la formule I''' peuvent être des groupements mercapto ou alcoyl inférieur-mercapto identiques ou différents. En général, le procédé de la présente invention consiste à faire réagir une chloromercu-

ripurine substituée en 2,6 avec un halogénure de 2,3,5-tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle pour former une 9-(2,3,5-tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-purine substituée en 2,6. Ces composés intermédiaires sont ensuite soumis à une solvolysé, une aminolyse ou une mercaptolyse pour former les composés de la présente invention. Quand dans la mercaptolyse on utilise la thio-urée, une opération supplémentaire de solvolysé doit suivre pour que l'on obtienne les composés de la présente invention.

Plus particulièrement, on obtient les composés de la présente invention en faisant réagir dans l'opé-

ration A une chloromercuripurine substituée en 2,6 avec un halogénure de 2,3,5 - tri - O - acyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyle en quantités à peu près stoechiométriques à des températures comprises entre 25 °C environ et 150 °C environ, et de préférence entre 100 °C environ et 140 °C. Dans cette opération, la réaction est conduite dans un solvant approprié. Le choix du solvant n'est pas important du moment que c'est un solvant inerte et qu'il bout dans un intervalle de 25 à 150 °C environ. Des exemples de tels solvants sont le benzène, l'éther dibutylique, le cyclohexane, le toluène, le xylène et les solvants du même genre. Les solvants préférés sont le toluène et le xylène. La réaction est normalement complète en un laps de temps compris entre quinze minutes environ et cinq heures environ, suivant le choix de la température de réaction. Après avoir obtenu les produits de réaction intermédiaires dans l'opération A, on soumet ces composés à une solvolysse, une aminolysse ou une mercaptolysse dans l'opération B suivant les substitutions en 2,6 désirées dans les portions purine des composés.

Dans le cas d'une solvolysse, la réaction est conduite en présence d'un catalyseur basique dans un solvant approprié à des températures comprises entre 5 °C environ et 150 °C environ et de préférence entre 65 °C environ et 90 °C environ, avec une durée de réaction comprise entre quinze minutes environ et cinq heures environ. La durée de la réaction dépend de la température, du catalyseur et du solvant utilisés. Comme exemples de catalyseurs basiques, on peut citer des bases de métaux alcalins et alcalino-terreux et leurs alcoxydes correspondants, des solutions d'ammoniaque, des amines et des amines substituées. Comme exemples de solvants, on peut mentionner les alcools en C₁₋₄. Le solvant préféré est le méthanol.

Dans le cas d'une aminolysse, la réaction est conduite en présence d'ammoniac, d'une monoalcoyl- ou d'une dialcoylamine, à des températures comprises entre 25 °C environ et 150 °C environ, et de préférence entre 85 °C environ et 110 °C environ avec une durée de réaction comprise entre quinze minutes environ et cinq heures environ. Des exemples d'amines sont la méthylamine, la diméthylamine, l'éthylamine, la diéthylamine, la propylamine et la dipropylamine.

Dans le cas d'une mercaptolysse, la réaction est conduite en présence de thiourée ou d'un sel métallique d'un alcoyl inférieur-mercaptan à des températures comprises entre 25 °C environ et 150 °C environ, et de préférence entre 65 °C environ et 90 °C environ, avec une durée de réaction comprise entre quinze minutes environ et cinq heures environ. Des exemples des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux d'alcoylmercaptans peuvent être le sodium-méthylmercaptan, le sodium-éthylmercaptan, le

sodium isopropylmercaptan, le potassium-méthylmercaptan et le calcium-méthylmercaptan.

Des exemples représentatifs, mais nullement limitatifs, des composés de la présente invention, sont les suivants :

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diméthylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - éthylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - éthylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diéthylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - propylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - propylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dipropylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - aminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - aminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diaminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylaminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylaminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylaminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diméthylaminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - éthylaminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - éthylaminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diéthylaminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - hydroxypurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - hydroxypurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dihydroxypurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthyl - 6 - aminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthyl - 6 - méthylaminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylamino - 6 - méthylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - amino - 6 - méthylaminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthyl - 6 - hydroxypurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - hydroxy - 6 - méthylpurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - amino - 6 - hydroxypurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - hydroxy - 6 - aminopurine;
 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylamino - 6 - hydroxypurine;

- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - hydroxy - 6 - méthylaminopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - diméthylaminopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - diméthylaminopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylamino - 6 - diméthylaminopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - mercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - mercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dimercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthyl - 6 - mercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylmercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - mercapto - 6 - méthylmercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dichloropurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - chloropurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - bromopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - bromopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dibromopurine.

Les composés de la présente invention se sont révélés utiles dans divers domaines. Ils sont capables d'inhiber la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN), par exemple la synthèse de l'ARN insoluble dans les acides, dans les cellules d'ascites d'Ehrlich et les cellules KB. Dans des essais *in vitro*, le développement des cellules KB est notablement supprimé, comme l'est l'incorporation d'hypoxanthine dans l'ARN insoluble dans les acides. Les composés sont donc utiles comme antimétabolites, comme inhibiteurs de croissance des cellules et pour l'étude de systèmes de métabolisme. Ils présentent aussi des caractéristiques favorables de cytotoxicité en même temps que leur effet d'inhibition de croissance des cellules.

Les composés de la présente invention peuvent aussi être transformés en nucléotides par traitement par des dérivés de l'acide phosphorique selon des techniques connues. Comme tels, ils sont utiles dans la préparation de milieux pour la culture sélective de cellules de tissus d'animaux. Ces nucléotides peuvent aussi être utiles dans l'étude du métabolisme des acides nucléiques.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent les composés de la présente invention.

Exemple 1. — Préparation du chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle.

Cet exemple montre la synthèse d'une nouvelle matière de départ utilisée dans la préparation du composé de la présente invention.

Une solution de 5 g (30,8 mmoles) de 2-C-méthyl-D-ribo- γ -lactone dans 100 cm³ de pyridine sèche est refroidie à 5 °C environ et traitée au moyen de 17 cm³ de chlorure de benzoyle. Le mélange est chauffé à 65-70 °C pendant quatre heures et maintenu à la température ambiante pendant seize heures. On agite le mélange de réaction avec 2 cm³ d'eau pendant vingt-cinq minutes pour décomposer le chlorure de benzoyle n'ayant pas réagi, et la pyridine est éliminée sous pression réduite. Le résidu épais est dissous dans 100 cm³ de chloroforme et le chloroforme est lavé à l'aide de trois portions de 50 cm³ d'acide chlorhydrique à 10 p. 100, deux portions de 50 cm³ de bicarbonate de sodium à 10 p. 100 et deux portions de 50 cm³ d'eau. La solution au chloroforme séchée est concentrée et le résidu est dissous dans l'éther. La solution à l'éther est concentrée à 250 cm³ et, après avoir été refroidie à 5 °C pendant plusieurs heures, donne 8,8 g (60 %) de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - C - méthyl - D - ribo - γ - lactone, point de fusion : 138-140 °C.

Une solution de 7 g (14,7 mmoles) de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - C - méthyl - D - ribo- γ -lactone dans 30 cm³ de tétrahydrofurane sec est refroidie, sous azote, et traitée au moyen de 58,8 cm³ de 1 M di-sec-iso-amylborane. La solution de réaction est maintenue à la température ambiante pendant seize heures. Après avoir ajouté avec précaution 6 cm³ d'eau, on chauffe le mélange au reflux pendant 0,5 heure. On refroidit le mélange à 5 °C environ et on ajoute 11,5 cm³ d'eau oxygénée à 30 % tandis que le pH est maintenu entre 7 et 8 par l'addition d'environ 7 cm³ de soude 3N. Le mélange est soumis à une extraction par six portions de 50 cm³ de chloroforme et les extraits sont lavés à l'aide de plusieurs portions d'eau. Les peroxydes résiduels sont éliminés par lavage de la solution chloroformique à l'aide de sulfate ferreux à 30 %. La concentration de la couche de chloroforme donne 7,8 g de produit brut sous la forme d'un sirop. On purifie le produit par chromatographie sur 200 g de gel de silice dans un mélange benzène-acétate d'éthyle (4 : 1). A partir de la colonne, on obtient des fractions qui contiennent 2,5 g (37 %) de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - C - méthyl - (α et β)-D-ribofuranose.

Une solution de 4,2 g (8,8 mmoles) de 2,3,5-tri - O - benzoyl - 2 - C - méthyl - (α , β) - D - ribofuranose (contenant une petite quantité de 3,5 - di - O-benzoyl - 2 - C - méthyl - (α , β) - D - ribofuranose) dans 80 cm³ de pyridine sèche est refroidie et traitée par 8,0 cm³ (68 mmoles) de chlorure de benzoyle. Le mélange est chauffé à 90 °C pendant quatre heures et refroidi à 5 °C environ. On ajoute une petite quantité d'eau et on agite le mélange pendant 0,5 heure pour décomposer le chlorure de benzoyle en excès. On concentre le mélange de réaction et on dissout le résidu dans du chloroforme. La solution au chloroforme est lavée à l'aide de trois portions

de 50 cm³ d'acide chlorhydrique à 10 %, trois portions de 50 cm³ de bicarbonate de sodium saturé et trois portions de 50 cm³ d'eau. La couche de chloroforme séchée est concentrée à 5,1 g d'une huile. L'addition de 50 cm³ d'éther donne 2,16 g (42 %) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranose, point de fusion : 155-156 °C. La concentration du filtrat donne 2,9 g (57 %) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl-α-D-ribofuranose pratiquement pur sous la forme d'une huile.

A 100 cm³ d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther, on ajoute 2 cm³ de chlorure d'acétyle et 1,5 g (2,6 mmoles) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranose. La solution est maintenue à la température ambiante pendant deux heures et l'éther est éliminé sous pression réduite. Cinq portions de 25 cm³ de toluène sec sont enlevées successivement sous pression réduite du résidu. On dissout le résidu dans de l'éther sec et on le lave rapidement à l'aide d'une solution saturée froide de bicarbonate de sodium et finalement à l'eau froide. Après avoir été séchée, la solution à l'éther est concentrée et on obtient un résidu de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyle.

Exemple 1A. — Préparation du bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle.

Une solution de 1,5 g (2,6 mmoles) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl-α, D-ribofuranose, comme préparé à l'exemple 1, dans 7,5 cm³ d'acide acétique est traitée par 0,25 cm³ de bromure d'acétyle et 7,5 cm³ d'une solution à 32 % (en poids) d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. Le mélange est maintenu à 25 °C pendant vingt-quatre heures. On concentre le mélange et une portion de toluène sec est distillée, sous pression réduite, du résidu pour éliminer l'acide bromhydrique et l'acide acétique en excès. On dissout le résidu dans de l'éther sec et on le lave rapidement à l'aide d'une solution saturée froide de bicarbonate de sodium et finalement à l'eau froide. Après avoir séché la solution à l'éther, on la concentre et on obtient un résidu de bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl-β-D-ribofuranosyle.

Exemple 2. — Préparation de la 9-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-acétamido-6-hydroxypurine.

On distille environ 25 cm³ de xylène à partir d'une suspension de 5,95 g (0,014 M) de chloromercure-2-acétamido-6-hydroxypurine dans 175 cm³ de xylène pour éliminer les dernières traces d'eau. La suspension est refroidie à 25 °C et on ajoute du chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle préparé à partir de 8,1 g (0,014 M) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranose dans 25 cm³ de xylène sec. On agite le mélange et on le chauffe à une température com-

prise entre 50 °C environ et 100 °C environ. La matière solide passe d'une forme granulaire à une forme floconneuse. Après avoir été chauffé au reflux pendant une heure, le mélange chaud est filtré, ce qui sépare les matières solides non dissoutes. Le lessivage des matières solides à l'aide de trois portions de 50 cm³ de chloroforme bouillant enlève du produit soluble supplémentaire et laisse les dérivés chloromercure insolubles de départ et des sels minéraux. Le filtrat initial est dilué à l'aide de deux volumes d'éther de pétrole et la matière solide qui se sépare est dissoute dans la solution au chloroforme obtenue ci-dessus. La solution au chloroforme avec en plus une quantité de 100 cm³ est lavée à l'aide de deux portions de 75 cm³ de solutions à 30 % d'iodure de potassium et de deux portions de 75 cm³ d'eau. La couche de chloroforme sèche est concentrée et on obtient la 9-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-acétamido-6-hydroxypurine.

Exemple 3. — Préparation de la 9-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-N-méthylbenzamidopurine.

On distille environ 150 cm³ de xylène à partir d'une suspension de 9,5 g (19,5 mmoles) de chloromercure-6-N-méthyl-benzamidopurine dans 500 cm³ de xylène. On refroidit le mélange et on ajoute une solution de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle (formée à partir de 8,2 g (14,1 moles) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranose) dans 50 cm³ de xylène sec. Le mélange de réaction est agité et chauffé au reflux pendant trente minutes. On filtre le mélange chaud et on recueille 3 g de chloromercure-purine de départ n'ayant pas réagi. Le filtrat est concentré à siccité et l'huile résiduelle dans 300 cm³ de chloroforme est lavée à l'aide de deux portions de 80 cm³ de solution à 30 % d'iodure de potassium et deux portions de 80 cm³ d'eau. L'huile résiduelle obtenue après élimination du chloroforme est chromatographiée sur une colonne courte de 440 g d'alumine lavée à l'acide dans un mélange 9:1 benzène/chloroforme. On combine les fractions et on les concentre pour obtenir la 9-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-N-méthyl-benzamidopurine.

Exemple 4. — Préparation de la 9-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-chloropurine.

On distille environ 100 cm³ de xylène à partir d'une suspension de 6,55 g (16,8 mmoles) de chloromercure-6-chloropurine dans 460 cm³ de xylène afin d'éliminer les dernières traces d'eau. Une solution de 9,05 g (16,8 mmoles) de bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle dans 40 cm³ de xylène sec est ajoutée à la suspension agitée à 25 °C. Le mélange est chauffé au reflux pendant deux heures. On filtre le mélange chaud

pour séparer la matière insoluble. Le filtrat est concentré à 150 cm³ et dilué au moyen de 300 cm³ d'éther de pétrole. Le mélange est maintenu à 5 °C pendant une heure et filtré. La matière solide est lavée au moyen de trois portions de 20 cm³ d'éther de pétrole et desséchée. Le produit brut est dissous dans 300 cm³ de chloroforme chaud et lavé à l'aide de deux portions de 80 cm³ de solution à 30 % d'iodure de potassium et deux portions de 80 cm³ d'eau. La couche de chloroforme séchée (MgSO₄) est concentrée et on obtient la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine. Le produit est purifié par chromatographie sur une colonne courte d'alumine dans le chloroforme.

Exemple 5. — Préparation de la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dibenzamidopurine.

On distille environ 100 cm³ de xylène à partir d'une suspension de 5,01 g (8,43 mmoles) de chloromercuri - 2,6 - dibenzamidopurine dans 370 cm³ de xylène pour éliminer les dernières traces d'eau. La suspension est refroidie à la température ambiante et une solution de 4,55 g (8,43 mmoles) de bromure de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyle dans 37 cm³ de xylène sec est ajoutée tandis qu'on agite la suspension. Le mélange est chauffé au reflux pendant deux heures et filtré à chaud, ce qui sépare la matière insoluble. Le filtrat est dilué au moyen de 400 cm³ d'éther de pétrole et refroidi dans un bain de glace. La matière solide est séparée et séchée. Le produit est obtenu sous la forme d'un complexe avec l'halogénure mercurique. Le produit est dissous dans 100 cm³ de chloroforme et lavé à l'aide de deux portions de 40 cm³ de solution à 30 % d'iodure de potassium et deux portions de 40 cm³ d'eau. La solution au chloroforme séchée (Mg SO₄) est concentrée sous pression réduite pour donner la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dibenzamidopurine.

Exemple 6. — Préparation de la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - p - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine.

Une suspension de 3,7 g (10 mmoles) de chloromercuri - 6 - méthylpurine [Davoll et Lowy, K. Am. Chem. Soc. 73, 1650 (1951)] dans 200 cm³ de xylène est séchée par distillation d'environ 50 cm³ de xylène. La suspension refroidie est traitée par 4,94 g (10 mmoles) de chlorure de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyle en solution dans 30 cm³ de xylène anhydre. On agite le mélange et on le chauffe au reflux pendant deux heures, puis on le filtre pour séparer la matière insoluble. Le filtrat est dilué au moyen de 4 volumes d'éther de pétrole et, après avoir été refroidi pendant deux heures environ dans un bain de glace, le mélange est filtré. La matière solide est dissoute dans 200 cm³ de

chloroforme et lavée à l'aide de deux portions de 30 cm³ de solution aqueuse à 20 % d'iodure de potassium. La couche de chloroforme est séchée (MgSO₄ anhydre) et concentrée pour donner un résidu de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine amorphe.

Exemple 7. — Préparation de la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - benzamidopurine.

Une suspension de 2,82 g (5,95 mmoles) de chloromercuri - 6 - benzamidopurine finement broyée dans 200 cm³ de xylène est séchée par distillation de 100 cm³ de xylène. On refroidit le mélange et on y ajoute une solution de chlorure de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyle [préparé à partir de 3,45 g (5,95 mmoles) de 1,2,3,5 - tétra - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranose] dans 30 cm³ de xylène sec. On agite le mélange et on chauffe au reflux pendant quatre-vingts minutes. On filtre le mélange chaud, et la matière solide est lavée au moyen de 25 cm³ de xylène chaud. Le filtrat et les liqueurs de lavage sont dilués à l'aide de 400 cm³ d'éther de pétrole et, après avoir été maintenu à 5 °C pendant vingt heures, le mélange est filtré. La matière solide est dissoute dans 300 cm³ de chloroforme et la solution est lavée à l'aide de deux portions de 20 cm³ de solution à 30 % d'iodure de potassium et deux portions de 20 cm³ d'eau. La concentration de la couche de chloroforme séchée donne un produit amorphe qui est chromatographié sur 70 g d'alumine dans un mélange acétate d'éthyle-chloroforme (1 : 4). Les fractions représentant une seule zone (R_f 0,65) après chromatographie sur couche mince sur alumine dans un mélange acétate d'éthyle-chloroforme (1 : 4) sont combinées et la concentration du solvant donne la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - benzamidopurine sous la forme d'une matière solide amorphe.

Exemple 8. — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - diméthylaminopurine.

Une suspension de 1,0 g (1,57 mmole) de 9 - 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl 6 - chloropurine comme préparée à l'exemple 4 dans 25 cm³ de méthanol contenant 6,5 g de diméthylamine est chauffée pendant dix heures dans un tube scellé à 100 °C. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu est dissous dans 25 cm³ d'eau. La solution aqueuse est lavée à l'aide de cinq portions de 8 cm³ de benzène et ensuite traitée au moyen de 2 g de Dowex II-X8, qui est une résine échangeuse d'anions fortement basique ayant une gangue de polymère styrène-divinylbenzène et contenant des groupements ammonium quaternaire. Elle a une grosseur moyenne de particules comprise entre 0,149 et 0,297 mm. Elle est produite par la Dow Chemical Co of Midland, Michigan (voir p. 1576, 7^e édition, Merck Index,

Merck & Co, Inc, Rahway, N. J.). La résine est filtrée et lavée à l'aide de trois portions de 25 cm³ d'eau. Le filtrat est concentré à siccité et on obtient la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - diméthylaminopurine.

Exemple 9. — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diaminopurine.

Un mélange de 1,2 g (1,37 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dibenzamidopurine comme préparée à l'exemple 5 dans 12 cm³ de méthanol sec est traité au moyen d'une solution de 97 mg (4,2 mmol) de sodium dans 12 cm³ de méthanol. Le mélange est chauffé au reflux pendant trois heures et la solution résultante est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 24 cm³ d'eau et le pH est réglé à 6,5 environ. La solution aqueuse est soumise à une extraction par cinq portions de 10 cm³ de chloroforme pour éliminer le benzoate de méthyle et est concentré sous pression réduite pour donner un résidu contenant la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diaminopurine.

Exemple 10. — Préparation du 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purine - 6 - thiol.

Une suspension de 1,25 g (1,96 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine, préparée comme à l'exemple 4, et 307 mg (4,0 mmol) de thio-urée dans 3 cm³ d'éthanol est chauffée au reflux pendant quarante minutes. Après cinq minutes, on obtient une solution incolore claire qui devient jaune en quinze minutes, et peu après des cristaux incolores de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purine - 6 - thiol se forment à partir de la solution.

Une suspension de 400 mg (0,64 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purine - 6 - thiol dans 3,5 cm³ de méthanol sec est traitée par une solution formée à partir de 19,5 mg de sodium et on ajoute 3,5 cm³ de méthanol sec. Une dissolution complète se produit immédiatement. La solution est chauffée au reflux pendant trois heures. La solution est concentrée par distillation sous pression réduite et le résidu est dissous dans 6 cm³ d'eau, on règle le pH de la solution à 9 à l'aide d'acide acétique et le mélange aqueux est soumis à une extraction par quatre portions de 1,5 cm³ de chlorure de méthylène. La couche aqueuse est concentrée par distillation à un volume de 4 cm³ et le pH est réglé à 4 au moyen d'acide acétique. La concentration de la solution donne un résidu contenant le 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) purine - 6 - thiol.

Exemple 11. — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthyl - aminopurine.

Un mélange de 1 g (1,6 mole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine et 8 g de méthylamine dans 25 g de méthanol

sec est chauffé pendant dix heures à 100 °C dans un tube scellé. La solution est concentrée à siccité sous pression réduite et le résidu est dissous dans 25 cm³ d'eau. La solution aqueuse est lavée à l'aide de deux portions de 5 cm³ de benzène. La couche aqueuse est agitée pendant deux heures et demie avec 3,5 g de Dowex II-X8 humide (voir l'exemple 8), le pH de la solution s'élevant pendant ce temps de 7 à 9. On sépare la résine et on la lave à l'aide de trois portions de 15 cm³ d'eau. Le filtrat et les liqueurs de lavage sont concentrés à un résidu contenant la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylaminopurine.

Exemple 12. — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purine.

Une solution de 1 g (1,6 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine dans 17 cm³ de dioxane avec 80 mg (2,0 mmol) d'oxyde de magnésium et 0,5 g de catalyseur à 5 % de palladium sur charbon de bois est secouée pendant quatre-vingt dix-huit heures dans une atmosphère d'hydrogène à 25 °C. Le mélange est filtré et concentré par distillation sous pression réduite à un résidu contenant la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) purine.

Une solution de 400 mg (0,69 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) purine dans 8 cm³ de méthanol sec est traitée au moyen d'une solution formée de 23 mg (1 milliatome-gramme) de sodium et 8 cm³ de méthanol sec. La solution jaune pâle est chauffée au reflux pendant trois heures et concentrée à siccité sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 15 cm³ d'eau et le pH est réglé à 6,5 à l'aide d'acide acétique. La solution est soumise à une extraction par quatre portions de 5 cm³ de chloroforme et la phase aqueuse est concentrée à siccité sous pression réduite à un résidu contenant la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) purine.

Une suspension de 800 mg (1,2 mole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - acétamido - 6 - hydroxypurine dans 8 cm³ de méthanol anhydre est traitée par une solution formée de 105 mg (4,5 milliatomes-grammes) de sodium et 8 cm³ de méthanol sec, et le mélange est chauffé au reflux pendant deux heures. Le mélange est concentré à siccité. Le résidu est dissous dans 35 cm³ d'eau et le pH est réglé à 7 par l'addition d'acide acétique. La solution claire est lavée au moyen de trois portions de 8 cm³ de chloroforme et la couche aqueuse est concentrée à un résidu de 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) guanine.

Exemple 13. — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine.

Une solution de 479 mg (0,98 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine, comme préparée à l'exemple

4, dans 20 cm³ de méthanol froid contenant 2 g d'ammoniac anhydre est maintenue à 5 °C pendant vingt heures. La solution est concentrée sous pression réduite à une température au-dessous de 20 °C. Le résidu est recristallisé à partir de méthanol pour donner la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6-chloropurine.

Exemple 14. — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylaminopurine.

On distille environ 150 cm³ de xylène à partir d'une suspension de 9,5 g (19,5 mmoles) de chloromercuri - 6 - (N - méthylbenzamido)purine dans 500 cm³ de xylène. On refroidit le mélange et on y ajoute une solution de chlorure de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl (formé à partir de 8,2 g [14,1 mmoles]) de 1,2,3,5-tétra - O - benzoyl - 2 - méthyl - β - D - ribofuranose) dans 50 cm³ de xylène sec. Le mélange de réaction est agité et chauffé au reflux pendant trente minutes. On filtre le mélange chaud et on récupère 3 g de chloromercuri-purine de départ n'ayant pas réagi. Le filtrat est concentré à siccité et l'huile résiduelle dans 300 cm³ de chloroforme est lavée à l'aide de deux portions de 100 cm³ de solution à 30 % d'iodure de potassium et deux portions de 100 cm³ d'eau. L'huile résiduelle obtenue après élimination du chloroforme est chromatographiée sur une colonne courte de 140 g d'alumine lavée à l'acide dans un mélange benzène-chloroforme (1 : 9). Les fractions contenant seulement le produit sont combinées et concentrées, donnant la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - (N - méthylbenzamido)purine sous la forme d'un verre.

Une suspension de 3,9 g (5,45 mmoles) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - (N - méthylbenzamido)purine dans 40 cm³ de méthanol sec est traitée par une solution formée de 175 mg (7,6 milliatome-grammes) de sodium dans 40 cm³ de méthanol sec, et la solution est chauffée au reflux pendant trois heures et demie. On élimine le méthanol et la solution du résidu dans 76 cm³ d'eau est neutralisée (pH 7,0) à l'acide acétique et lavée à l'aide de trois portions de 10 cm³ de chloroforme. La couche aqueuse est concentrée par distillation à un résidu de 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylaminopurine.

Exemple 15. — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - éthyl - aminopurine.

Une solution de 2,0 g (3,2 mmoles) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine telle que préparée à l'exemple 4, dans 30 cm³ d'éthanol contenant 12 cm³ d'éthylamine est chauffée dans un tube scellé à 100 °C pendant dix heures. Après élimination du solvant, le résidu est dissous dans 60 cm³ d'eau et soumis à une extraction par trois portions de 15 cm³ d'éther. La couche aqueuse (pH 6,5) est agitée pendant une

heure avec 2,5 g de Dowex II-X8 (voir l'exemple 8). La résine est séparée et lavée à l'aide de quatre portions de 10 cm³ d'eau. Le filtrat et les liqueurs de lavage combinés sont concentrés à un résidu de 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - éthyl - aminopurine.

Exemple 16. — Préparation de la 9 - (2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthyl-thiopurine.

Un mélange bouillant de 605 mg (1,9 mmole) de 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine, telle que préparée à l'exemple 14, dans 30 cm³ de méthanol sec est traité par une solution préparée en saturant 20 cm³ d'une solution 0,1 N de méthoxyde de sodium dans du méthanol au moyen de méthyl-mercaptopurine. Après avoir été chauffée au reflux pendant trente minutes environ, la solution est refroidie et concentrée à siccité. Le résidu est dissous dans l'eau chaude et, au refroidissement, la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylthiopurine se sépare.

Exemple 17. — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine.

Un mélange de 590 mg (0,98 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine, comme préparée à l'exemple 6, et 50 cm³ de méthanol sec est traité par une solution préparée à partir de 23 mg (1 milliatome-gramme) de sodium et 10 cm³ de méthanol sec. Le mélange est chauffé au reflux pendant quatre heures et concentré à siccité. Le résidu est dissous dans 30 cm³ d'eau et neutralisé (pH 7) au moyen d'acide acétique. Quand la couche aqueuse est concentrée à un petit volume et refroidie, la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine précipite.

Exemple 18. — Préparation de la 2'-méthyladénosine.

Un mélange de 1,48 g (2,08 moles) de 9-(2,3,5)-tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - β - D - ribofuranosyl)-6-benzamidopurine comme préparée à l'exemple 7 et 15 cm³ de méthanol sec est traité par une solution de méthoxyde de sodium préparée à partir de 70 mg (3 moles) de sodium et 5 cm³ de méthanol. Après avoir été chauffé au reflux pendant 45 minutes, le mélange est concentré et le résidu est dissous dans 50 cm³ d'eau. Le pH est réglé à 6,8 au moyen de quelques gouttes d'acide acétique. La solution est soumise à une extraction par trois portions de 20 cm³ d'éther et la couche aqueuse est filtrée et concentrée à 5 cm³ environ. La matière solide obtenue est recristallisée à partir de 7 cm³ d'eau chaude donnant 360 mg (59 %) de 2'-méthyladénosine.

D'après ce qui précède, on voit que l'on obtient ici un composé nouveau qui réalise tous les objets de la présente invention et d'autres, comprenant de nombreux avantages d'une grande utilité pratique et présentant industriellement une grande importance et un grand intérêt.

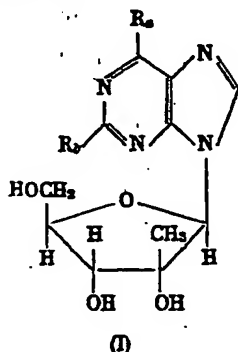
Il va de soi que les modes de mise en œuvre

ont surtout été donnés à titre d'exemples et qu'ils peuvent recevoir de nombreuses modifications sans que l'on sorte pour cela du cadre de l'invention.

RÉSUMÉ

L'invention concerne notamment :

1° A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule :

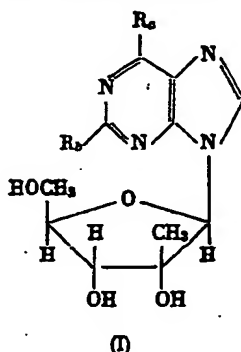


dans laquelle R_a et R_b sont identiques ou différents et choisis parmi l'hydrogène et les groupements hydroxy, alcoyles inférieurs, amino, alcoyl inférieur-amino, dialcoyl inférieur-amino, halogéno, mercapto ou alcoyl inférieur-mercapto.

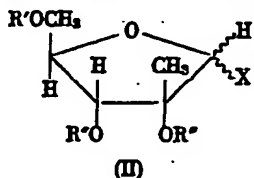
2° En particulier, parmi les composés ci-dessus :

- a. La 2'-méthyladénosine;
- b. La 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranoxyl)guanine;
- c. Le 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purine - 6 - thiol.

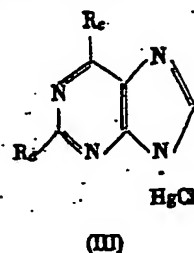
3° Un procédé de préparation d'un 2' - méthyl - nucléoside de purine substituée en 2,6 de formule :



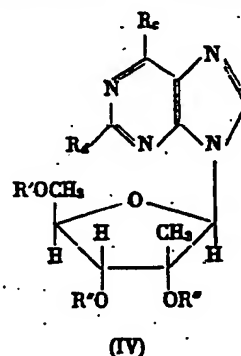
dans laquelle R_a et R_b sont identiques ou différents et sont choisis parmi l'hydrogène et les groupements hydroxy, alcoyles inférieurs, amino, alcoyl inférieur-amino, dialcoyl inférieur-amino, halogéno, mercapto, ou alcoyl inférieur-mercapto, qui consiste, dans une opération A, à traiter un composé de formule :



dans laquelle R' , R'' et R''' sont des groupements acyles identiques et différents et X est un halogène, par un composé de formule :



dans laquelle R_c et R_d sont identiques ou différents et représentent des atomes d'halogènes, l'hydrogène ou des groupements hydroxy, alcoyles inférieurs, acylamino ou alcoyl inférieur-amino pour former le composé intermédiaire de formule :



dans laquelle R_c , R_d , R' , R'' et R''' sont les mêmes que ci-dessus, et ce composé IV, dans une opération B_1 est soumis :

a. A une solvolysé basique quand R_c et R_d dans le composé IV sont identiques ou différents et choisis parmi l'hydrogène, les groupements hydroxy, alcoyles, acylamino, acylalcoylamino et les halogènes; ou

b. A une aminolysé ou à une mercaptolysé quand R_c et R_d dans le composé IV sont des halogènes identiques ou différents.

4° Des modes de mise en œuvre de ce procédé présentant les particularités suivantes, prises séparément ou selon les diverses combinaisons possibles :

a. L'opération B est une solvolysé et les agents de solvolysé sont des catalyseurs basiques et des alcools en C_1 à C_4 , ces catalyseurs étant des hydroxydes ou des alcoxydes de métaux alcalins ou alcalino-terreux, des solutions d'ammoniaque ou des amines;

b. L'opération B est une aminolysé et les agents d'aminolysé peuvent être des alcoyl- ou dialcoyl inférieur-amines;

c. L'opération B est une mercaptolysé et les agents de mercaptolysé peuvent être la thio-urée ou des sels alcalins ou alcalino-terreux d'alcoyl inférieur-mercaptans;

d. L'opération A est conduite à une température comprise entre 25 °C environ et 150 °C environ pendant un laps de temps compris entre 15 minutes environ et 5 heures environ; la solvolysé basique est conduite à une température comprise entre 5 °C environ et 150 °C environ pendant un laps de temps compris entre 15 minutes environ et 5 heures environ; l'aminolysé est conduite à une température comprise entre 25 °C environ et 150 °C environ pendant un laps de temps compris entre 15 minutes environ et 5 heures environ et la mercaptolysé est conduite à une température comprise entre 65 °C environ et 90 °C environ pendant un laps de temps compris entre 15 minutes environ et 5 heures environ.

5° Un procédé de préparation de la 2' - méthyl - adénosine, dans lequel on traite du chlorure de

2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2' - méthyl - D - ribofuranosyle par de la chloromercure - 6 - benzamidopurine en présence de xylène ou reflux pendant 40 minutes environ et on maintient ensuite le mélange à 5 °C environ pendant 20 heures environ pour produire la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2' - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - benzamidopurine, et on chauffe au reflux cette 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl) - 2' - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - benzamidopurine avec du méthoxyde de sodium pendant 2 heures environ dans du méthanol de façon à former la 2' - méthyladénosine.

Société dite : MERCK & CO., INC.

Par procuration :

REGIMBEAU, CORRE & PAILLET